Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik in der Charité, Berlin.
(Leiter: Prof. Dr. med. de Crinis)

# Zur Frage nach den Veränderungen des Gehaltes des Serums an Calzium und anorganischem Phosphor unter der Einwirkung von hohen Insulindosen.

## Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin**

vorgelegt von

**Heinz Reimann**

aus Bautzen.

Tag der Promotion: 8. Juni 1940.

Rudolph Pfau, Buchdruckerei u. Verlag, Berlin NW. 7, Luisenstr. 21

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. K r e u z

Referent: Priv. Doz. Dr. R o g g e n b a u

Korreferent: Prof. Dr. d e C r i n i s

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Zur Frage nach den Veränderungen des Gehaltes des Serums an Calzium und anorganischem Phosphor unter der Einwirkung von hohen Insulindosen.*

Mit der Einführung der von Sackel 1935 angegebenen Insulinbehandlung der Schizophrenie bot sich Gelegenheit, eine Reihe von Stoffwechselveränderungen zu beobachten, die bei den mit hohen Insulindosen behandelten Patienten auftraten. Diese Arbeit soll sich im besonderen mit den Veränderungen des Serumcalziumgehaltes und des Serumphosphorgehaltes im Blut befassen, die sich im durch Insulin erzielten hypoglykämischen Zustand ereignen.

Während in der Literatur über die Veränderungen des anorganischen Phosphors im Blut unter der Insulineinwirkung weitgehende Uebereinstimmung herrscht, gehen die Berichte über das Verhalten des Serumkalkgehaltes nach Insulingaben weit auseinander, sind zum Teil selbst widersprechend.

Briggs, Koeching, Doisy und Weber (1) fanden, daß bei Hunden nach großen Insulindosen alle organischen Elemente des Blutes mit Ausnahme des Phosphors und des Kaliums eine beachtliche Konstanz zeigten. Sie erhielten in 10 Versuchen im Durchschnitt einen Serumcalziumwert von 10,6 mg% vor und von 10,8 mg% nach der Insulingabe. Der Verlauf des hypoglykämischen Zustandes wurde dabei in ein Stadium der Depression oder muskulären Schwäche und in ein zweites, diesem folgendes Stadium der Uebererregbarkeit, in dem Zuckungen oder generalisierte Krämpfe auftraten, eingeteilt. Die zweite Blutprobe wurde gegen Ende des Depressionsstadiums entnommen. Es ergab sich also im Durchschnitt eine Steigerung von nicht ganz 0,2 mg%, ein Wert, der in die Fehlergrenzen der Bestimmungsmethoden fällt.

Davies, Dickens und Dodds (2) gingen bei ihren Insulinversuchen davon aus, daß das Insulin in seinem Aufbau wie in seinen chemischen Eigenschaften weitgehend dem von Collip und seinen Mitarbeitern dargestellten parathyreoiden Hormon gleicht. Dieses wird ebenso wie das Insulin durch Pepsin und Trypsin zerstört und beide geben

gemeinsame Protein-Reaktionen. Die Verfasser injizierten bei Ratten in vierstündlichen Intervallen 2 ccm einer 1 : 30 verdünnten handelsüblichen (1 ccm = 20 E) Insulinlösung. Eine Injektion enthielt also etwa 1,3 E. Das Ergebnis dieser Versuche war ein deutlicher Anstieg des Serumcalziums schon in der ersten Stunde. Dieser Anstieg erreichte nach 16 Stunden seinen Höhepunkt und fiel danach trotz weiterer Insulininjektionen wieder ab. Die Steigerung in den ersten 4 Stunden betrug etwas über 2 mg%. Die maximale Steigerung wurde nach 16 Stunden erreicht und betrug um 4 mg%. Trotzdem die Tiere während des Versuches gefüttert wurden, traten bei zwei Tieren Krämpfe auf, die sich im Verlauf der Serumcalziumkurve aber nicht besonders abhoben oder dieser einen besonderen Verlauf gaben. Eine ähnliche Wirkung auf den Serumkalkspiegel erhielten die Verfasser durch Injektion eines nach dem Verfahren von Collip hergestellten Pankreasextraktes.

Die Tatsache, daß sich parathyreoidektomierte Hunde nach Insulin-Injektionen sehr schnell von der für sie typischen Anorexie erholen, veranlaßte Brougher (3) die Einwirkung des Insulins auf den Blutkalk sowohl bei normalen als auch bei parathyreoidektomierten Hunden zu untersuchen. Den Verlauf der Hypoglykämie teilt Br. in zwei Stadien ein. Das erste der Insulingabe bald folgende nennt er Stadium der wachsenden Aktivität und Ruhelosigkeit, das zweite darauf folgende, Stadium deutlicher Depression und Schwäche. Bei hohen Dosen traten Muskelzittern und Krämpfe auf. Die Versuche wurden mit Hunden angestellt, die 24 Stunden nüchtern geblieben waren. Der Verfasser kommt zu dem Ergebnis, daß sowohl bei normalen als auch bei parathyreoidektomierten Hunden der Blutkalkgehalt in den ersten zwei bis zweieinhalb Stunden nach der Insulin-Injektion anwächst. Die Durchschnittswerte von 10 Hundeversuchen ergaben eine Stunde nach der Insulin-Injektion ein Maximum von 13,9 mg% bei einem Nüchternwert von 9,1 mg%. Nach 3 Stunden war der Durchschnittswert schon wieder auf 9,78% mg gefallen und nach 3½ Stunden mit 9,4 mg% schon wieder fast zum Ausgangswert zurückgekehrt. Die Ergebnisse von Briggs werden von Br. als nicht maßgebend bezeichnet, wegen der zu kurzen Zeitspanne, in der die Blutentnahme nach der Insulin-Injektion vorgenommen wurde.

Bär (4) fand bei einem partiell parathyreoidektomierten Hunde, der bei Calziumlaktat-Zusatz zur Nahrung noch Erscheinungen latenter Tetanie zeigte, daß sich nach Injektion von 8 Einheiten Insulin der Calzium-Gehalt des Plasma nicht änderte, während der Calcium-

Gehalt der Blutkörperchen von 0 auf 5,6 mg% stieg. Dieser Calzium-Gehalt der Blutkörperchen wurde von Bär berechnet aus dem Ca-Gehalt des Gesamtblutes, des Blutplasmas, und dem Hämatokrit-Wert. Allerdings gehen die Meinungen über den Calziumgehalt der Blutkörperchen, wie Bär selbst anführt, noch weit auseinander. Kramer und Tisdall sind der Meinung, daß menschliche Erythrocyten gar kein Calzium enthalten. H. J. Hamburger fand, daß die Blutkörperchen pro Volumeneinheit weniger Calzium enthalten als das Serum. R. V. Stanford und A. H. M. Wheatly bestimmten in 5 Fällen einen Calziumgehalt der Blutkörperchen von 1,4 bis 3,2 mg%.

Bär fand bei seinen Versuchen weiter, daß bei calziumsalzarmer Nahrung zuerst der Calziumgehalt der Blutkörperchen sank und es erst dann zu einem Absinken im Blutplasma kam. Umgekehrt war es bei Calziumsalzzuführung mit der Nahrung. In Tetanie-Anfällen waren die Blutkörperchen dann auch besonders arm an Calzium. In einem Falle hatte nach Epithelkörperchen-Verabreichung der Calziumgehalt der Erythrocyten schon wieder etwas abgenommen, als der Calziumgehalt des Plasmas eben normal geworden war. Der Verfasser spricht die Meinung aus, daß die Blutkörperchen einigermaßen regulierend auf das Plasma in bezug auf dessen Calziumgehalt wirken, wenigstens insoweit es durch gestörten Calziumstoffwechsel bedingte Tetanie-Anfälle betrifft — Auch Reed (5) stellte zahlreiche Versuche an, in denen er sowohl normale als auch parathyreoidektomierte Hunde durch verschieden hohe Insulindosen in einen hypoglykämischen Zustand versetzte. Er fand, daß in allen Fällen, mit einer Ausnahme, der Serumcalziumwert zunehmend anwuchs, um nach 3 Stunden wieder zur Norm zurückzukehren. Die Steigerung lag zwischen 4 und 15% des Ausgangswertes und betrug im Durchschnitt 10%. Die Ausmaße dieser Veränderungen standen nicht in irgend einem Abhängigkeitsverhältnis zur gegebenen Insulindosis. Auch das Auftreten von Insulinkrämpfen in einem Falle hatte keinen Einfluß auf den Verlauf der Serumcalziumkurve. Bei operierten Tieren verhielt sich der Blutcalziumspiegel im tetanischen Anfall weniger regelmäßig, zeigte aber im großen und ganzen dieselben Gesetzmäßigkeiten wie bei den nicht operierten Tieren.

Räihä (6) verglich bei Kaninchen nach Insulin-Injektionen die Veränderungen des Calziumspiegels im Blutserum mit denen des Calziumspiegels im Kammerwasser, wobei er von dem Gedanken ausging, daß die intraokuläre Flüssigkeit als Dialysat oder Ultrafiltrat des Blutes anzusehen ist. Er erhielt also in seinen Kammerwasser-

messungen die Werte für Fraktion 1 und 2 (Klinke) des Serumcalziums getrennt von den Werten aller drei Fraktionen zusammen im Serum selber. R. fand, daß die vom Insulin hervorgerufenen Veränderungen im Calziumspiegel des Blutserums nicht gleichmäßig waren. Er bezeichnet die Schwankungen vor dem Auftreten der hypoglykämischen Krämpfe als sehr gering und beinahe als innerhalb der Fehlergrenzen liegend, während er in 3 Fällen eine recht bedeutende Steigerung des Serumkalkspiegels mit dem Eintreten von hypoglykämischen Krämpfen feststellte. Die geringen Schwankungen vor dem Eintreten von hypoglykämischen Krämpfen waren nicht eindeutig, sondern es ergab sich, daß es sowohl zu einer Abnahme wie zu einer Zunahme des Serumkalks kommen konnte.

Die Schwankungen im Kammerwasser waren insofern regelmäßiger, als es bei kleinen Insulindosen gleichmäßig zu einer Abnahme des Kalkgehaltes kam, der später ein Anstieg über den Ausgangswert hinaus folgte. Bei größeren Insulindosen kam es nicht zu einer primären Abnahme des Kammerwassercalziums, sondern es ergab sich schon nach 10 Minuten eine deutliche Zunahme der Calziumwerte.

R. erklärt diese Differenzen in den Befunden nach kleinen und nach großen Insulingaben mit einer eintretenden kompensatorischen Adrenalinausscheidung, die bei kleinen Ausgangsdosen die Wirkung des Insulins verdecken könnte. Tatsächlich fand er nach Adrenalininjektionen eine regelmäßig eintretende Erniedrigung der Calziumwerte des Kammerwassers und nach Insulininjektionen bei Tieren, deren Nebennieren operativ ausgeschaltet waren, auch bei kleinen Insulindosen eine regelmäßig eintretende Vermehrung des Kammerwassercalziums.

Aus diesen Untersuvhungen folgerte R., daß durch die Wirkung des Insulins die an Eiweiß und andere kolloidale Stoffe gebundene Calziumfraktion des Blutserums sich nicht vermindert, während die dialysierende Fraktion erhöht wird.

Sigomoto (9) stellte ebenfalls Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalininjektionen auf den Serumcalziumgehalt an und fand, daß dieser sich meistens nach Adrenalininjektionen verminderte.

Staub, Günther und Fröhlich (10) berichten noch über einen Versuch, bei dem ein Hund durch zweimalige Injektion von je 20 Einheiten Insulin in einem Abstand von 2½ Stunden in einen hypoglykämischen Zustand versetzt wurde, in dem er auf stärkere Schmerzreize nicht mehr reagierte. Sie fanden, daß der Calziumgehalt des Blutes

um 1,1 mg%, nämlich von 7,7 auf 6,6 mg%, im Schock gefallen war. Staub meint, daß im Gegensatz zum Coma diabeticum beim Normaltier unter Insulin der Calziumgehalt des Serums sich verringere.

Eine ganze Reihe von Arbeiten beschäftigen sich mit den Veränderungen des anorganischen Phosphors im Serum unter der Insulineinwirkung. Sie alle kommen zu sehr ähnlichen Ergebnissen und aus allen geht hervor, daß der Phosphatstoffwechsel sehr eng mit dem Kohlehydratstoffwechsel verbunden ist.

G. A. Harropp und E. M. Benedikt (7) fanden einen deutlichen Abfall der Konzentration des anorganischen Serumphosphats nach Anwendung von Insulingaben bei Diabetikern, im diabetischen Coma, bei nüchternen stoffwechselgesunden Personen und ebenso bei nüchternen Ratten und Hunden. Hand in Hand damit ging ein starkes Abfallen der Phosphorkonzentration im Urin, das später von einem konpensatorischen Anstieg gefolgt war.

Bei den Versuchen, dies Verhalten des anorganischen Serumphosphors zu erklären, gingen die Verfasser von der zuerst von Embden ausgesprochenen Annahme aus, daß beim Kontraktionsprozeß der Muskeln als intermediäres Stoffwechselprodukt ein Hexosediphosphat gebildet wird, welches bei dem Zerfall des Glykogens in Milchsäure entsteht. Sie nahmen nun an, daß eine analoge Phosphorverbindung während des Prozesses der Glykogenspeicherung gebildet wird. Das Insulin soll die Synthese dieser Phosphorverbindung verursachen oder sollte dieser Synthese wenigstens beistehen. Es wurde für das Insulin also ein aktivierende, vielleicht auch eine fermentative Wirkung angenommen. Die kompensatorisch gesteigerte Phosphorausscheidung im Urin in der 3. bis 12. Stunde nach der Insulingabe nahmen die Verfasser als abhängig von der weiteren Umwandlung der intermediär entstandenen Verbindung zu Glykogen an. Dadurch, daß der Hexose-Anteil diese Verbindung für das zu bildende Glykogen verbraucht würde, würde der Phosphatanteil frei und dieser würde überschüssig im Harn ausgeschieden.

H. Horsters (8) fand in einer Reihe von Versuchen an Hunden und Kaninchen, daß sich nach Insulingaben (etwa eine E pro kg Körpergewicht) eine Verminderung des Blutzuckers und des Blutphosphates einstellte, die sich bei beiden Stoffen um 50% bewegte. Horsters formulierte diese Tatsache folgendermaßen: „Die Abnahme des säurelöslichen Phosphors im Blute entspricht der Abnahme des Blutzuckers in etwa gleicher Höhe (prozentual)."

In einer früheren Arbeit (Brugsch und Horsters (11)) konnte der Mechanismus der Wirkung des Insulins auf den Kohlehydrat-Phosphatstoffwechsel weitgehend geklärt werden. Es konnte gezeigt werden, daß bei der Glykometamorphose, worunter die Veresterung und der Umbau des Glykogens verstanden wird, eine Phosphatese in der Muskulatur anoxybiotisch wie oxybiotisch wirksam wird. Diese Phosphatese wurde aber nur wirksam bei Anwesenheit von Zucker, Phosphorsäure und einen Co-ferment, der sogenannten Myophosphatese. Dieses Co-ferment ließ sich auswaschen und durch Insulin ersetzen. Unter Anwendung der Phosphatese und der Myophosphatese, welch letztere also in dieser Wirkungsrichtung mit dem Insulin identisch ist, kam es zur Bildung einer Hexose-phosphorsäure aus einer aus der Glukose stammenden gamma-Hexose mit der Phosphorsäure. Diese Hexosephosphorsäure wurde Myophosphat genannt. Das Insulin konnte also als Aktivator eines synthetischen Prozesses angesehen werden, bei dem aus Glukose und Phosphorsäure Myophosphat gebildet wurde, das als Vorstufe des Glykogens anzusehen ist.

Briggs, Koeching, Doisy und Weber (1) stellten bei ihren oben schon angeführten Versuchen auch Untersuchungen über das Verhalten der anorganischen Phosphate des Blutes im hypoglykämischen Zustand an. Sie fanden, daß die Phosphate während der von den Verfassern angenommenen Depressionsphase der Hypoglykämie deutlich abfielen, während sie im Stadium der Uebererregbarkeit über den Ausgangswert hinaus stiegen. Briggs und seine Mitarbeiter nahmen ebenfalls an, daß die Kohlehydrate und die Phosphate im intermediären Stoffwechsel zusammenwirken, um eine Hexosephosphorsäure zu bilden, die vorübergehend in den Muskeln angelagert wird.

Auch Reed (5) bestimmte in seinen an normalen und parathyreoidektomierten Hunden ausgeführten Versuchen den Gehalt des Serums an organischem Phosphor nach Insulininjektionen. Er fand dabei, daß in allen Fällen außer einem der anorganische Phosphor abfiel. Der Grad der Senkung betrug im Durchschnitt 30% und war am stärksten in der ersten Stunde des hypoglykämischen Zustandes. Der Fall, der eine Ausnahme machte, war derselbe, der eine atypische Calziumantwort auf die Injektion hatte. Das Ausmaß der Veränderungen sowohl des Calziums als auch des Phosphors im Serum stand weder im Zusammenhang mit der Höhe der verabreichten Insulindosis noch mit der Höhe der verabreichten Insulindosis noch mit der Höhe der gefundenen Nüchternwerte. In den Versuchen verhielten sich die

Ta

| Patient | Datum | Blutzucker in mg% | | Serumcalzium in mg% | | Durchschnittswerte Serumcalz. in mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | vor Ins. | nach Ins. | vor Ins. | nach Ins. | vor Ins. | nach In |
| Schi. | 15. 1. | 102 | 27 | 10,6 | 10,4 | | |
| | 16. 1. | 110 | 58 | 10,2 | 9,9 | | |
| | 18. 1. | 102 | 40 | 10,5 | 10,2 | 10,22 | 9,99 |
| | 28. 1. | 78 | 78 | 9,7 | 9,6 | | |
| | 17. 3. | 95 | 45 | 10,1 | 9,8 | | |
| | 31. 3. | 76 | 18 | | | | |
| Ka. | 21. 1. | 87 | 27 | 9,0 | 9,9 | | |
| | 25. 1. | 89 | 52 | 9,0 | 9,9 | | |
| | 2. 2. | 101 | 22 | 8,9 | 9,2 | 9,34 | 9,76 |
| | 18. 2. | 90 | 32 | 9,7 | 9,6 | | |
| | 4. 3. | 120 | 18 | 10,1 | 10,2 | | |
| So. | 23. 1. | 93 | 33 | 9,2 | 9,9 | | |
| | 29. 1. | 158 | 45 | 8,0 | 8,7 | 8,65 | 9,25 |
| | 17. 2. | 92 | 22 | 8,3 | 8,8 | | |
| | 18. 3. | 72 | 22 | 9,1 | 9,2 | | |
| Ri. | 4. 2. | 83 | 45 | 9,1 | 9,4 | | |
| | 25. 2. | 90 | 36 | 9,8 | 9,5 | 9,66 | 9,7 |
| | 11. 3. | 77 | 23 | 10,1 | 10,2 | | |
| He. | 1. 2. | 102 | 43 | 10,3 | 10,8 | | |
| | 24. 2. | 100 | 37 | 9,2 | 9,9 | 9,83 | 10,23 |
| | 3. 3. | 135 | 26 | 10,0 | 10,0 | | |
| Sa. | 26. 1. | 80 | 60 | 9,7 | 9,7 | | |
| | 5. 2. | 90 | 45 | 10,2 | 10,8 | | |
| Schmi. | 27. 1. | 120 | 44 | 10,4 | 10,1 | | |
| | 3. 2. | | | 9,5 | 9,6 | | |
| Kä. | 30. 1. | | | 10,6 | 10,0 | | |
| | 11. 2. | 82 | 22 | 8,8 | 8,9 | | |
| De. | 22. 1. | 94 | 41 | 9,6 | 9,9 | | |
| Me. | 10. 3. | 97 | 23 | 10,0 | 9,4 | | |
| Ra. | 10. 2. | 97 | 36 | 9,8 | 10,1 | | |

Tab

| Patient | He. | | Ka. | | Me. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Blutzucker in mg% | Serum-calzium in mg% | Blutzucker in mg% | Serum-calzium in mg% | Blutzucker in mg% | |
| nüchtern | 135 | 10,0 | 120 | 10,1 | 97 | |
| Insulindosis | 300 E | | 120 E | | 120 E | |
| nach 1 h | 32 | 10,0 | 68 | 9,9 | 14 | |
| nach 2 h | 36 | 10,0 | 31 | 10,1 | 27 | |
| nach 3 h | 36 | 10,0 | 18 | 10,2 | 23 | |

lle I.

| ± mg% | Anorg. Phosphor im Serum in mg% vor Ins. | nach Ins. | Durchschnittswerte des anorg. Phosph. in mg% vor Ins. | nach Ins. | ± mg% | Insulin-dosis | Zeit |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 50 E | 2,30 h |
| | | | | | | 50 E | 4,0 h |
| − 0,23 | 5,2 | 5,3 | | | | 70 E | 3,0 h |
| | 3,3 | 5,2 | 5,16 | 5,43 | + 0,27 | 60 E | 3,30 h |
| | | | | | | 50 E | 3,0 h |
| | 7,0 | 5,8 | | | | | |
| | 4,3 | 4,5 | | | | 90 E | 2,0 h |
| | 4,8 | 4,5 | 4,7 | 4,43 | − 0,27 | 100 E | 2,0 h |
| + 0,42 | 5,0 | 4,3 | | | | 100 E | 4,0 h |
| | | | | | | 80 E | 4,0 h |
| | | | | | | 90 E | |
| | | | | | | 110 E | 3,0 h |
| | 5,2 | 5,5 | | | | 120 E | 3,45 h |
| + 6,0 | | | | | | 80 E | 3,30 h |
| | | | | | | 80 E | |
| | 4,5 | 2,7 | | | | 170 E | 3,30 h |
| + 0,04 | 7,0 | 4,7 | | | | 100 E | 4,0 h |
| | | | | | | 100 E | 3,0 h |
| | 6,2 | 6,0 | | | | 140 E | 2,30 h |
| + 0,40 | 6,5 | 4,8 | | | | 310 E | 4,0 h |
| | | | | | | 300 E | 3,0 h |
| | 4,6 | 3,9 | | | | 70 E | 3,30 h |
| | 4,6 | 4,2 | | | | 40 E | 3,0 h |
| | 4,9 | 4,1 | | | | 110 E | 3,15 h |
| | | | | | | 110 E | 2,0 h |
| | 6,4 | 6,2 | | | | 80 E | 4,0 h |
| | 6,3 | 5,3 | | | | | |
| | | | | | | 100 E | 2,15 h |
| | | | | | | 120 E | 4,0 h |
| | 5,2 | 4,1 | | | | | 4,0 h |

lle II.

| | Ri. | | Schi. | | So. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| um-zium ng% | Blutzucker in mg% | Serum-calzium in mg% | Blutzucker in mg% | Serum-calzium in mg% | Blutzucker in mg% | Serum-calzium in mg% |
| 0,0 | 77 | 10,1 | 95 | 10,1 | 72 | 9,1 |
| | 100 E | | 50 E | | 90 E | |
| 9,4 | 59 | 19,3 | 54 | 9,7 | 36 | 9,0 |
| 0,2 | 20 | 9,9 | 23 | 9,7 | 20 | 9,1 |
| 9,4 | 23 | 10,2 | 23 | 9,8 | 22 | 9,2 |

Reaktionen der parathyreoidektomierten Hunde gleich denen der stoffwechselgesunden Hunde.

Den umgekehrten Weg wie die bisher genannten Autoren geht Bickel (12) bei Versuchen am avitaminösen Hunde. Er stellt zunächst fest, daß Insulingaben beim vitaminfrei ernährten Hunde die Ausscheidung an desoxydablen Kohlenstoff beträchtlich verringern. Seine Versuche zeigten also, daß das Insulin den bei der Avitaminose erhöhten Harnkohlenstoff zu reduzieren vermag. Ebenso verminderte sich in den gleichen Versuchen der pathologisch erhöhte Fett gehalt des Harnes. Es kam also durch das Insulin zu verbesserter Fett- und Zuckerausnützung. Wurde derselbe Hund jetzt salzfrei ernährt oder wurden bestimmte Ionen in der Nahrung weggelassen, so zeigte sich, daß bei salzfreier Nahrung, ebenso wie bei calziumfreier oder phosphorfreier Nahrung die Insulinwirkung auf den desoxydablen Kohlenstoff ausblieb. Bei Calziummangel trat eine derartige Hemmung der Insulinwirkung nur in den ersten Tagen der Versuchsperiode ein. Die Calzium-Ionen waren dabei nicht durch Phosphor-Ionen zu ersetzen, ebenso wie ein Austausch in umgekehrter Richtung erfolglos war. Bickel schließt daraus, daß die Insulinwirkung vom Elektrolyten-System mit abhängt, und daß einzelne Ionen, besonders das Calzium- und das Phosphor-Ion, eine elektive Wirkung in dieser Richtung besitzen.

## Eigene Untersuchungen.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die 5. und die 8. Spalte enthalten die aus den Einzelwerten errechneten Durchschnittswerte des Calzium- bzw. des Phosphorgehaltes im Serum von Patienten, bei denen die Bestimmungen mindestens 3mal ausgeführt wurden. Die 6. und die 9. Spalte enthalten die Durchschnittswerte der Steigerung bzw. Senkung vom Nüchternwert aus.

Die hypoglykämischen Zustände wurden nach der von Sackel angegebenen Methode erreicht. Bei allen Patienten handelte es sich um Schizophrene. Die Patienten bekamen morgens nüchtern eine durch tageweises Steigern der Insulingabe erprobte Dosis Insulin, die ausreichte, einen für die Therapie erwünschten genügend tiefen Schock zu erzielen. Die dazu benötigten Insulindosen bewegten sich zwischen 40 und 310 Einheiten.

In der ersten Versuchsreihe wurde morgens bei den nüchternen Patienten der Blutzucker, der Serumcalziumgehalt und der Gehalt des Serums an anorganischem Phosphor bestimmt. Das Blut für die zweite Bestimmung dieser Werte wurde nach der Insulin-Injektion nach verschieden langen Zeitspannen (Spalte 16) entnommen, die zwischen 2 und 4 Stunden schwankten. Der Zeitpunkt, an dem die 2. Blutprobe entnommen wurde, richtete sich nach dem klinischen Zustandsbild, das der Patient im hypoglykämischen Schock darbot. Es war uns dabei nicht möglich, den Verlauf des hypoglykämischen Zustandes in gesetzmäßige Stadien einzuteilen, wie es Briggs (1) für Hunde und Brougher (3) ebenfalls für Hunde taten. In den allermeisten Fällen wurde die zweite Blutprobe kurz vor der Unterbrechung des Schocks abgenommen, wobei diese Unterbrechung entweder durch einen genügend lange bestandenen hypoglkämischen Zustand mit Bewußtlosigkeit oder durch Eintreten von lebensbedrohlichen Ereignissen oder aus der Absicht heraus, derartige Ereignisse abzuwenden, indiziert schien. Der häufigste Anlaß zur Unterbrechung des Schocks war das Auftreten von in ihrer Intensität langsam zunehmenden myoklonischen Zuckungen, die, wenn sie an Ausmaß zunahmen und in der Zeitfolge häufiger wurden, nach unseren Erfahrungen einen generalisierten epileptischen Anfall ankündigten.

Die Bestimmungen des Serumcalzium- und des Serumphosphorgehaltes wurden im Laboratorium von Prof. Holtz vorgenommen. Der Serumcalziumgehalt wurde bestimmt nach der Methode von Holtz, der eine Fehlerbreite von $\pm$ 0,4 mg% für seine Methode angibt und der Serumphosphatgehalt wurde nach der Methode von Embden bestimmt, der eine Fehlerbreite von $\pm$ 0,2 mg% angibt. Zu jedem erhaltenen Wert wurde der zugehörige Blutzuckerwert bestimmt.

Nach Roggenbau (13) bewegen sich bei Schizophrenen die Werte des Serumkalkspiegels innerhalb der äußersten Grenzen des Normalen und können die Werte des Nüchternblutzuckers im großen und ganzen als normal bezeichnet werden. Wesentlich bei endogenen Psychosen waren die außerordentlichen Schwankungen aller Stoffwechselerscheinungen. Man wird also annehmen dürfen, daß die somatischen Reaktionen unserer schizophrenen Patienten auf Insulin-Injektionen hin wenigstens weitgehend, wenn nicht ganz, mit denen der stoffwechselgesunden Individuen übereinstimmen.

Unsere Untersuchungen ergaben, wie die Tabelle zeigt, daß die Calziumwerte bei den meisten unserer Versuche recht konstant sind

und Abweichungen im Sinne einer Steigerung oder eines Abfallens zum größten Teil innerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmungsmethoden liegen. In 10 Versuchen von 29 wurden Abweichungen gefunden, die außerhalb der Fehlergrenzen liegen. Davon verhielten sich 7 im Sinne einer Steigerung und 2 im Sinne eines Sinkens vom Nüchternwert aus.

Irgend eine gesetzmäßige Abhängigkeit der quantitativen Serumcalziumwerte von der injizierten Insulindosis bestand nicht, insbesondere verhielten sich die Calziumwerte nicht der Insulinmenge proportional im Sinne eines Absinkens oder Anstieges. Bei dem Patienten Ri. fand sich nach 100 Einheiten Insulin einmal eine Senkung um 0,3, ein anderes Mal nach 170 E Insulin eine Steigerung um 0,3 mg%. Bei He. nach 140 E eine Steigerung um 0,5 mg% und nach 300 E keine Veränderung des Serumkalks.

Ebenso konnten keine gesetzmäßigen Beziehungen zu den Blutzuckerwerten, also zum Grad der Hypoglykämie gefunden werden. Bei Ka. finden wir einmal bei einer Senkung des Blutzuckers von 87 auf 27 mg% einen Calziumanstieg um 0,9 mg%, ein anderes Mal bei einer Blutzuckersenkung von 120 auf 18 mg% einen Anstieg des Serumkalkes um 0,1 mg%. Ebenso finden sich bei So. und He. bei prozentual etwa gleichem Zuckerabfall recht verschiedene Serumcalziumwerte.

Wir müssen also annehmen, daß individuelle Verschiedenheiten vielleicht konstitutioneller Art in der Calziumantwort nach Insulingaben bestehen, deren Bedingungen uns nicht bekannt sind. Immerhin scheint eine Reaktion im Sinne eines Anstieges häufiger zu sein als umgekehrt. Bei insgesamt 29 Versuchen kam es 10mal zu Senkung, 17mal zu Anstieg des Serumkalkes, 2mal wurden gleichbleibende Werte bestimmt.

Die hypoglykämischen Schocks wurden aus therapeutischen Gründen täglich gesetzt, bis auf einen Ruhetag in der Woche, oder nach besonders bedrohlichen Kreislaufzwischenfällen oder generalisierten epileptischen Anfällen. Wir fanden nun, daß im Laufe der Insulinbehandlung die bei einzelnen Patienten zunächst hohen Calziumschwankungen geringer wurden und schließlich in den Bereich der Fehlergrenzen fielen. So fand sich bei Ka. am 21. 1. eine Steigerung um 0,9 mg%, am 2. 2. eine Steigerung um 0,3 mg%, am 18. 2. eine Senkung um 0,1 mg% und am 4. 3. eine Steigerung um 0,1 mg%. Aehnlich verhielten sich die Werte bei So., bei dem es am 23. 1. zu einer Steigerung um 0,7 mg%, am 17. 2. um 0,5 mg% und am 18. 3.

um 0,1 mg% kam. Eine ähnliche Minderung der Calziumschwankung im Verlauf längerer Insulinbehandlung ist aus der Tabelle 1 noch bei He. und bei Kä. zu lesen.

Es scheint also, daß bei täglicher Insulinverabreichung im Verlaufe der Behandlung die Serumcalziumschwankungen immer geringer werden und die gefundenen Werte schließlich in das Bereich der Fehlergrenze fallen. Man wird daher annehmen können, daß der zunächst in Mitleidenschaft gezogene Calziumstoffwechsel sich später reguliert und nach Insulinverabreichung keine Veränderungen mehr aufweist. Aus dieser Tatsache wird man schließen dürfen, daß eine Bindung des Calziumstoffwechsels an den Kohlehydratstoffwechsel, soweit dieser durch Insulin beeinflußt wird, nicht vorliegt, da man sieht, daß die Zuckerschwankungen auch bei lang anhaltender Insulinbehandlung die gleichen bleiben. Die Serumcalziumschwankungen sind also wohl mehr uncharakteristische Begleiterscheinungen anderer durch Insulin hervorgerufener Stoffwechselvorgänge.

Eine Abhängigkeit des klinischen Erscheinungsbildes der hypoglykämischen Schocks von den Calziumveränderungen im Serum ist nach dem oben Gesagten nicht zu erwarten. Im Zusammenhang mit dem Calziumstoffwechsel interessieren besonders von der Tetanie her bekannte Symtpome. Wir sahen bei dem Patienten So. im Schock fast regelmäßig Schnauzkrampf, ebenso traten bei Ka. häufiger Schnauzkrämpfe auf. Bei So. fanden wir nur Serumcalciumanstiege, bei Ka. mit einer Ausnahme ebenfalls. Als Ausdruck einer Calziumsenkung ist dieses von der Tetanie her bekannte Symptom hier also sicher nicht zu werten. Immerhin ist bemerkenswert, daß So. der Patient war, dessen Nüchterncalziumwerte sich mit einem Durchschnitt von 8,65 mg% an der unteren Grenze der Norm bewegten. Das Auftreten von myoklonischen Zuckungen und von generalisierten epileptischen Anfällen zeichnete sich niemals durch besondere Calziumveränderungen aus. Die bei dem Patienten Schm. am 3. 2. abgenommene Blutprobe wurde in einem generalisierten epileptischen Anfall entnommen und zeigte eine Steigerung des Calziumspiegels im Serum um 0,1 mg%. Bei He. und Ka. traten häufig myoklonische Zuckungen auf. Bei beiden Patienten fanden sich durchschnittlich nur geringfügige Serumkalksteigerungen.

Während, wie wir oben sahen, die Serumkalkveränderungen mit der Häufigkeit des Schocks immer geringfügiger wurden, blieb das hypoglykämische Bild beim einzelnen Patienten in seinen Grundzügen gleichartig. So kam es bei dem Patienten Schi. regelmäßig

zu tiefer Bewußtlosigkeit mit starkem Schweißausbruch und Reflexlosigkeit, bei So. zu Schnauzkrämpfen, Schwitzen, vermehrter Speichelsekretion und schweren motorischen Unruhezuständen mit Myoklonismen, wobei bei So. anfänglich ein deutlicher Calziumanstieg eintrat, während später (18. 3.) nur noch geringfügige Serumkalkschwankungen auftraten. Dieses Gleichbleiben des klinischen Bildes bei allmählicher Stabilisierung des Calziumstoffwechsels mit der Behandlungsdauer scheint das wesentlichste Argument zu sein, das gegen eine Abhängigkeit des klinischen Bildes vom Calziumstoffwechsel spricht.

Um den von Brougher (3) gegen die von Brihgs (1) gefundenen Ergebnisse erhobenen Vorwurf, die Zeitspanne bis zur Blutentnahme nach der Insulininjektion sei zu kurz gewesen, für uns nicht gelten zu lassen, wurde eine zweite Reihenuntersuchung vorgenommen, deren Ergebnisse in Tabelle 2 niedergelegt sind. Es wurden bei 6 Patienten stündlich bis zu 3 Stunden nach der Insulin-Injektion Serumkalk und Blutzucker bestimmt. Wir sehen in dieser Tabelle, daß im Gegensatz zu Broughers Ergebnissen auch in den ersten Stunden nach Insulin keine wesentlichen Veränderungen des Serumkalkes stattfinden. Die Geringfügigkeit der Calziumschwankungen in Tabelle 2 erklärt sich daraus, daß die Untersuchungen an Patienten vorgenommen wurden, die schon länger schockbehandelt waren und bei denen daher schon eine Stabilisierung des Calziumstoffwechsels eingetreten war.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über den Gehalt des Serums an anorganischem Phosphor sind in Spalte 10 bis 14 dargestellt. Wir fanden nach Insulin bei 17 Untersuchungen 13mal ein Absinken und 4mal einen Anstieg des Phosphorgehaltes im Serum. Die Senkung des Phosphorspiegels betrug im Durchschnitt 17,09% des Nüchternwertes, ist dabei aber zeitweise erheblich höher und erreicht in einem Fall (Ri. 4. 2.) 40% des Nüchternwertes. Interessant erscheint, daß bei dem Patienten Schi., bei dem wir eine Neigung des Calziumspiegels zum Absinken feststellten, wir auch beim Phosphorspiegel eine atypische Antwort, nämlich 2mal einen Anstieg feststellen konnten. Es würde dies mit der Beobachtung Reeds (5) übereinstimmen, der bei einem Hund mit atypischer Calziumreaktion auch eine atypische Phosphorreaktion fand.

Vergleichen wir nun unsere Ergebnisse mit denen aus der Literatur zur Verfügung stehenden Angaben, so können wir mit Briggs, Koeching, Doisy und Weber sagen, daß das Calzium im Serum nach

Insulinverabreichung eine beachtliche Konstanz zeigt. Die von Davies bei Ratten und von Brougher bei Hunden, und von Reed ebenfalls für Hunde gefundenen Calziumanstiege nach Insulin konnten wir bei unseren Untersuchungen am Menschen nicht bestätigen. Unsere Ergebnisse über das Verhalten der anorganischen Serumphosphate stimmen im allgemeinen mit den Angaben der vorliegenden Literatur überein. Wenn wir auch nicht, wie Horsters, eine parallel laufende Verschiebung von Phosphor und Blutzucker fanden, da bei unseren relativ hohen Insulindosen die Blutzuckersenkung prozentual immer höher war als die des Phosphors.

## Schrifttum.


1. Briggs, Koeching, Doisy und Weber: J. of Biol. Chem. 1924, 58, 721.
2. Davies, Dickens u. Dodds: Biochem. J. 1926, **20**, 695.
3. Brougher: American. J. of Physiol. **80**, 1927, 410.
4. Bär: Endokrinologie I, 1928, 421.
5. Reed: American. J. of Physiol. **89**, 1929, 339.
6. Räihä: Skand. Archiv f. Physiol. **64**, 184, 1932.
7. Harropp u. Benedict: Proz. Soc. express Biol. u. Med. **20**, 430.
8. Horsters: Zeitschr. f. ges. experiment. Medizin. **66**, 89, 1929.
9. Sigomoto: Fol. endocrin. Jap. 8, 31, 1932.
10. Staub: Klin. Wochenschrift, 2337, 1923.
11. Brugsch u. Horsters: Biochem. Zeitschrift. 175, **90**, 1926.
12. Bickel: Biochem. Zeitschrift. **166**, 251.
13. Roggenbau: Monatsschrift f. Psychiatrie u. Neurol. **92**, 1936.

## Lebenslauf.

Ich, Karl Heinz Helmut Reimann, bin geboren am 30. November 1910 in Bautzen. Ostern 1930 bestand ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule in Bautzen. Anschließend studierte ich zwei Semester an der Würzburger medizinischen Fakultät, 5 Semester an der Universität Leipzig und 4 Semester an der Berliner Universität Medizin. Im Dezember 1935 beendete ich das medizinische Staatsexamen in Berlin. Anschließend arbeitete ich 8 Monate als Praktikant und 4 Monate als Volontärarzt an der Universitätsnervenklinik der Charité und bin danach bis heute Assistenz-Arzt am Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin-Schöneberg.